

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. *H. Staub*

**Ueber die Bedeutung der Resistenzbestimmung
von Cystitiserregern in vitro für die Therapie
mit Elkosin, Penicillin und Desogen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
URS JODOCUS PETER ANTON HOESSLY
von Hinterrhein, Splügen und St. Moritz

1948
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. *H. Staub*

**Ueber die Bedeutung der Resistenzbestimmung
von Cystitiserregern in vitro für die Therapie
mit Elkosin, Penicillin und Desogen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
URS JODOCUS PETER ANTON HOESSLY
von Hinterrhein, Splügen und St. Moritz

1948
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Prof. *Rudolf Massini*

Tag der Promotion: 9. März 1948



Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
78. Jahrgang 1948, Nr. 48

Herrn Dr. *H. E. Gruner*

in Freundschaft, Verehrung und Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548219_0038

Die Wahl der Medikamente zur Behandlung der bakteriellen Infektionen der Harnwege, insbesondere der Cystitis, beruht im wesentlichen auf klinischen Erfahrungen. Maßgebend für die Beurteilung des therapeutischen Effektes sind das Verschwinden von pathogenen Keimen aus dem Patientenurin, der makroskopische und mikroskopische Urinbefund und die klinischen Befunde. Sulfonamide und Penicillin wurden bei Cystitis schon von verschiedenen Autoren verwendet (1-7). Das allgemeine Verhalten und die Einwirkungen dieser Medikamente sind bekannt. Man weiß z. B., daß Elkosin auf *Bacterium coli* gut wirkt (2, 6) und daß Penicillin im allgemeinen schlecht oder nicht wirkt (7).

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Ursache der therapeutischen Erfolge und Mißerfolge durch Versuche im Reagenzglas zu untersuchen. Auf Grund dieser Versuche sollte in jedem Einzelfall dasjenige Medikament für die Therapie ausgewählt werden, das auf den isolierten Erregerstamm am besten wirkt. Zu diesem Zwecke wurden die aus dem Patientenurin gezüchteten Erreger (*Bacterium coli* immobile, *Bacterium paracoli* immobile (atypische Coli [8]), *Proteus vulgaris*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Paratyphus B* und *Bacillus pyocyaneus*) auf ihre Resistenz in vitro gegenüber Elkosin, Penicillin und Desogen geprüft. Im Verlaufe dieser Untersuchungen zeigte es sich sehr bald, daß die Bakterien auf die drei Medikamente in vivo oft anders reagierten als in vitro. Wir stellen uns daher die Frage, inwieweit aus der Wirkung der chemischen Stoffe (Elkosin, Penicillin und Desogen) in vitro Schlüsse auf ihre Wirksamkeit im Organismus gezogen werden dürfen. Wie im folgenden gezeigt wird, lassen sich aus den in vitro-Versuchen nur Schlüsse allgemeiner Art auf das Verhalten der Bakterien in vivo ziehen. Die Wirkung auf einzelne Bakterienstämme in vivo läßt sich durch das Experiment in vitro nicht mit Sicherheit vorausbestimmen.

1. *Isolierung der Keime:* Bei jedem Fall von Cystitis wurde durch das Plattengußverfahren die Zahl und Art der Erreger ermittelt. Drei Agarröhrchen wurden mit Urin folgendermaßen beimpft: je nach Trübungsgrad $\frac{1}{4}$ –1 cm³ in das erste Röhrchen, in das zweite drei Oesen vom ersten und in das dritte Röhrchen drei Oesen vom zweiten. Darauf Ausgießen der Platten und Bebrütung während 24 Std. bei 37° C. Lag eine Infektion der Harnwege vor, so war die erste Platte mit Kolonien übersät, die zweite und dritte Platte diente zur Isolierung der Keime. Dieses Vorgehen wird im bakteriologischen Laboratorium der medizinischen Klinik des Bürgerospitals Basel seit langer Zeit durchgeführt.

2. *Resistenzprüfung in vitro:* Mit den auf den Platten gezüchteten Erregern wurde eine Bakterienaufschwemmung in Bouillon hergestellt und 24–48 Std. lang bebrütet. Die Resistenzprüfung erfolgte durch Ueberimpfung der Bakterienaufschwemmung auf Verdünnungsreihen der drei Medikamente Elkosin, Penicillin und Desogen in 5 cm³ Fleischbouillon, welche 1% Fleischextrakt, 1% Pepton und 0,5% NaCl enthielt. Jedes Röhrchen wurde mit je einem Tropfen Bakterienaufschwemmung beimpft und bei 37° C während 24 Stunden bebrütet. Die Röhrchen, welche nach 24 Std. Trübung aufwiesen, enthielten resistente Bakterien. Bei jedem Versuch wurde ein Röhrchen als Kontrolle mit Bouillon und Bakterienaufschwemmung ohne Medikament angesetzt.

Die Konzentrationen der Medikamente in der Bouillon entsprachen den unter der Therapie im Patientenharn vorkommenden Mengen. Die verabreichten Sulfonamide werden zum größten Teil im Urin ausgeschieden. Im Durchschnitt erscheint mehr als $\frac{3}{4}$ der eingenommenen Elkosinmenge im Urin, nach *Gsell* (9) bis 98%. Im allgemeinen beträgt vier Stunden nach Einnahme von 3 g Sulfonamid das Maximum der Konzentration im Urin 290–400 mg% freies Derivat, um nach etwa 12 Stunden unter 100 mg% abzusinken. Nach wiederholter Medikation bei einer Tagesdosis von 5 g schwankt die Konzentration des nichtacetylierten Elkosins zwischen 300 und 500 mg%. Diese Dosierung wurde auch bei unseren Cystitisfällen meistens angewandt. In unseren Resistenzprüfungen in vitro betrug der Elkosingehalt 10, 5, 2,5, 1,25 und 0,62 mg/cm³. Die Elkosinkonzentration erstreckte sich also von 1000–62,5 mg%. Die in unseren Versuchen angewandte Elkosinkonzentration lag somit im Bereich und etwas über den Ausscheidungswerten im Urin.

Die Konzentration des Penicillins in den Resistenzprüfungen richtete sich ebenfalls nach den Verhältnissen bei der Behandlung in vivo. Vom Penicillin werden bei parenteraler Verabreichung etwa 60% im Harn ausgeschieden, hauptsächlich in der ersten Stunde, worauf die Ausscheidungskonzentration sehr rasch abnimmt (10). Da das Penicillin im Urin stark konzentriert ist, können Werte von 20–40 bis zu 400 E. pro cm^3 erreicht werden (11). Somit vermag das Penicillin auch wenig empfindliche Bakterien in den Harnwegen zu beeinflussen (3, 12). *Cruickshank* fand bei täglichen Dosen von 100000 E. im Urin Werte von 30–40 E. pro cm^3 bei einer Harnmenge von 1500 cm^3 . Nach *Fleming* (10) kann der Urin ca. 1000–2000mal verdünnt werden, bevor er seine bakteriostatische Wirkung verliert, wenn der Patient 100000–120000 E. in 24 Stunden erhält. Nach *Helmholtz* und *Sung* (4) hemmt Penicillin im Urin Enterokokken in einer Konzentration von 3 E. pro cm^3 , Proteus bei 8 E. pro cm^3 . Diese sonst als penicillinresistent betrachteten Bakterien sind also im Urin empfindlich. Coli wird im Urin durch 15–30 E. pro cm^3 gehemmt. Dagegen sind *Bacterium aerogenes* und *Bacillus pyocyaneus* bei über 30 E. pro cm^3 noch resistent. Penicillin wird daher von *Helmholtz* und *Sung* (4) bei Harninfektionen mit Proteus und Enterokokken empfohlen, bei welchen die Sulfonamidtherapie versagt. Möglicherweise ist die bessere Wirksamkeit des Penicillins im Harn durch den hohen Harnstoffgehalt bedingt, jedenfalls zeigen Gemische von Penicillin und Harnstoff (13) sowie von Sulfonamiden mit Harnstoff (14, 50) einen verstärkten Effekt.

Bekanntlich besitzt schon Harnstoff allein eine bedeutende bakteriostatische Wirkung. *Peju* und *Rajat* haben 1906, *Weinstein* und *McDonald* 1946 die bakterienhemmende Wirkung auf Gram-negative Organismen in vitro festgestellt (14). In vivo wurde Harnstoff für die Wundtherapie seit längerer Zeit verwendet (15–20).

Wir konnten die bakterienhemmende Wirkung von Harnstoff gegenüber *B. coli* und *Pyocyaneus* durch Versuche in vitro bestätigen. In Fleischbouillon fanden wir Keimtötung von *B. coli* und *Pyocyaneus* durch Harnstoff in einer Konzentration von 0,1 g/ cm^3 . Eine leichte bakterienhemmende Wirkung war bereits bei 0,016 g/ cm^3 festzustellen. In vivo beobachteten wir auch bei interner Verabreichung von Harnstoff einen bedeutenden Heileffekt bei einem Fall von chronischer Cystopyelonephritis¹⁾. Eine auf Elkosin, Penicillin, Pyridacil, Urotropin, Cylotropin, Desogen, Silbermetem-Borwasserspülung refraktäre chronische Proteus-Coli-Cystitis verschwand mit dem Einsetzen einer Harnstoffmedikation, die für die Förderung der Diurese eingeleitet wurde. Während der 123 Tage dauernden gezielten Cystitistherapie mit den oben erwähnten Medi-

¹⁾ Wir danken Herrn Dr. *Ludwig* und Herrn Dr. *Waldvogel* für die Ueberlassung dieses Falles zugunsten unserer Arbeit.

kamenten waren von 11 bakteriologischen Harnuntersuchungen nur 2 steril. *B. coli* und *Proteus* traten immer wieder auf. Während der 136 Tage dauernden Harnstofftherapie waren 5 von 6 Harnuntersuchungen steril (einmal Verunreinigung). *B. coli* und *Proteus* verschwanden definitiv. Bei einer Harnstoff-Belastung beim Gesunden fanden wir in vivo eine Harnstoff-Konzentration, welche der bakteriostatisch wirkenden Konzentration in vitro entspricht. Nach Einnahme von 20 g Harnstoff (die therapeutische Dosis ist höher) beobachteten wir einen Maximalwert von 0,032 g/cm³ im Urin. Keimtötung wird in vitro allerdings erst bei höheren Konzentrationen erreicht als sie im Menschenharn bei Belastung vorkommen (21).

Zu unseren Resistenzprüfungen verwendeten wir Penicillin in Konzentrationen von 50, 25 und 12,5 E. pro cm³. Sie entsprachen also den durchschnittlichen im Patientenharn vorkommenden Penicillinmengen bei einer Dosierung von 100000 E. pro Tag. Diese Dosierung wurde auch in unseren Cystitisfällen meistens angewandt.

Die Verdünnungen mit Desogen entsprachen den für die Lokalthherapie verwendeten Konzentrationen. Für die Instillation brauchten wir eine $\frac{1}{2}$ -1⁰/₀₀ige Lösung. Die Konzentrationen in vitro betrugen 1, 0,5, 0,25 und 0,125 mg/cm³. Sie waren also $\frac{1}{8}$ bis 1⁰/₀₀ig.

3. *Therapie:* Die Therapie verlief nach folgendem Plan: Nach durchgeführter bakteriologischer Urinuntersuchung wurde mit den aus dem Patientenharn isolierten Keimen die Resistenzprüfung und zugleich die Therapie mit Elkosin eingeleitet. 24 Stunden und 4 Tage nach Absetzen der Medikation wurden bakteriologische Urinkontrollen durchgeführt. Wenn beide Kontrollen einen sterilen Urin ergaben, konnte ein vollständiger therapeutischer Erfolg angenommen werden. Wenn der erste Urin steril war, der zweite jedoch wieder Keime enthielt, handelte es sich lediglich um eine Hemmung = Bakteriostase. War der Urin nach der Behandlung mit Elkosin nicht steril, so wurde die Therapie mit demjenigen Medikament fortgesetzt, welches nach dem Ausfall der Resistenzprüfung am wirksamsten war.

Die 51 behandelten Pat. (bei 9 Fällen wurden nur Resistenzbestimmungen in vitro durchgeführt) gliedern sich nach der Diagnose folgendermaßen:

1. Nach der Hauptlokalisation in Cystitis, Cystopyelitis, Cystopyelonephritis.

2. Nach dem Vorhandensein von begleitenden anderen Infekten (Tuberkulose, Diphtherie, Hepatitis epidemica, Pneumonie, Peritonitis, Cholecystitis, Thrombophlebitis, Phlegmone u. a.) in einfache und komplizierte Fälle.

3. Nach der Dauer in akute und chronische Fälle.

Tabelle 1

		einfache	komplizierte	Total
Cystitis	akute	11	10	21
	chronische	9	9	18
Pyelitis	akute	2		2
Pyelitis	akute	1	2	3
Cystitis	chronische }			
Cystopyelitis . . .	chronische	1	2	3
Cystopyelonephritis	akute	1		1
	chronische	1	2	3
	Total	26	25	51

Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß es sich um 39 Cystitiden gehandelt hat, von denen mehr als die Hälfte akut verliefen. Bei 12 Fällen waren Nierenbecken oder Nieren beteiligt. Bei der Hälfte aller Fälle war eine begleitende Infektionskrankheit vorhanden.

Die Dosierung bei der Behandlung bewegte sich für Elkosin in den Grenzen von 3–7 g täglich während 3–17 Tagen, meistens wurden 6 g täglich während 5 Tagen verabreicht. Für Penicillin betrug die Dosierung 0,1–0,3 Mill. E. täglich während 3–20 Tagen, meistens 0,1 Mill. E. täglich während 3 Tagen, für Desogen 20–200 cm³ einer $\frac{1}{2}$ – $\frac{10}{100}$ igen Lösung während 3–16 Tagen, gewöhnlich 50 cm³ einer $\frac{10}{100}$ igen Lösung täglich während 5 Tagen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt. Die Zahlen geben an, wie oft eine Bakterienart gegen das betreffende Medikament resistent (+) oder nicht resistent (—) gefunden wurde. Am unteren Ende beider Tabellen ist die Summe der Untersuchungen für jedes Medikament angegeben.

Tab. 2 enthält die Resultate sämtlicher durchgeführter Resistenzbestimmungen und Behandlungen in getrennter Anordnung. Die Untersuchungen wurden oft mehrmals am gleichen Patienten durchgeführt. Wir haben daher für 60 Patienten 84 Resistenzprüfungen und 90 Behandlungsversuche. Die Tabelle zeigt, wie oft die drei Medikamente gegen die geprüften Bakterien (*Coli immobile*, *Proteus*, *Enterokokken*, *Paracoli immobile*, *Paratyphus B*, *Staphylo-*

Tabelle 2

Prüfung der Cystitiserreger auf ihre Resistenz in vitro und in vivo gegenüber Elkosin, Penicillin und Desogen bei 60 Fällen von Cystitis. (Untersuchungen an verschiedenen Bakterienstämmen.)

Bakterien- art	Medika- ment	in vitro			in vivo		
		resistent	nicht resistent	Total	resistent	nicht resistent	Total
Coli immobile	Elkosin	39	1	40	5	30	35
	Penicillin	37	3	40	4	3	7
	Desogen	6	34	40	1	2	3
Proteus	Elkosin	11		11	1	6	7
	Penicillin	5	6	11	2	2	4
	Desogen	9	2	11	1		1
Entero- kokken	Elkosin	19	1	20	8	4	12
	Penicillin	3	17	20	1	5	6
	Desogen	1	19	20	2	1	3
Paracoli immobile	Elkosin	1		1		1	1
	Penicillin	1		1	1	1	2
	Desogen		1	1			
Para- typhus B	Elkosin	1		1		1	1
	Penicillin	1		1		1	1
Staphylo- kokken	Elkosin	6	2	8		3	3
	Penicillin	3	5	8		2	2
	Desogen		8	8			
Pyocyaneus	Elkosin	2	1	3	1		1
	Penicillin	3		3	1		1
	Desogen	1	2	3		1	1
	Total Elkosin	79	5	84	15	45	60
	Total Penicillin	53	31	84	8	14	22
	Total Desogen	17	66	83	4	4	8

kokken und *Pyocyaneus*) in vitro und beim Patienten wirkten und wie oft sie versagten. Wir können also aus dieser Tabelle allgemeine Regeln über die Reaktionsweise der einzelnen Bakterienarten gegenüber den drei Medikamenten in vitro und in vivo ableiten.

Tab. 3 enthält die gleichen Versuche wie Tab. 2, jedoch wurden nur diejenigen Fälle aufgenommen, bei welchen die Resistenz-

prüfung in vitro und die Behandlung in vivo am gleichen Stamm einer bestimmten Bakterienart durchgeführt wurden. Dieses Verfahren wurde im ganzen nur an 39 Fällen von Cystitis angewandt. Insgesamt wurden die drei Medikamente am gleichen Erreger in vivo und in vitro 50mal geprüft. Auch aus dieser Darstellung können wir auf allgemeine artspezifische Eigenschaften der Bakterien schließen. Außerdem läßt sich anhand dieser Tabelle beurteilen, wie ein bestimmter Stamm in vitro und hernach bei der Therapie am Patienten im einzelnen Fall reagiert. Damit wird die spezielle Frage unserer Arbeit untersucht: können wir aus dem Verhalten eines Bakterienstammes gegenüber einer bestimmten Substanz in vitro entscheiden, wie die Behandlung in vivo ausfallen wird?

In den 84 Resistenzprüfungen in vitro erwiesen sich die geprüften Bakterien gegen Elkosin 79mal, gegen Penicillin 53mal und gegen Desogen 17mal resistent.

In den 60 Behandlungsversuchen mit Elkosin waren sie hingegen 45mal empfindlich, in 22 Versuchen mit Penicillin 14mal und in 8 Versuchen mit Desogen 4mal.

Beim *Elkosin* herrschte also in den meisten Fällen zwischen der Wirksamkeit in vivo und in vitro die geringste Uebereinstimmung. Diese Diskrepanz ist deutlich und bei fast allen Bakterien vorhanden (*Coli*, *Proteus*, *Paracoli*, *Paratyphus B*, *Staphylokokken*). Eine Ausnahme bilden nur die Enterokokken und *Pyocyanus*, die auch in vivo nur schwer oder überhaupt nicht zu beeinflussen waren (bei zwei Fällen fanden wir sogar eine eindeutige Vermehrung der Enterokokken nach der Elkosintherapie). Die auffallende Unempfindlichkeit der untersuchten Bakterienarten gegen Elkosin in vitro ist keineswegs erstaunlich: sie beruht auf der seit langem bekannten Tatsache, daß gewöhnliche Bouillon Sulfonamid-antagonisten enthält (Pepton, p-Aminobenzoessäure). Bereits 1939 konnten *Stamp* (22) aus Streptokokken und 1940 *Green* (23) aus *Brucella abortus*-Kulturen eine Substanz darstellen, welche die bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide hemmte. *Woods* (24) hat etwa zur gleichen Zeit nachgewiesen, daß Extrakte aus Hefe, Muskel, Leber, Rüben, Blut, hydrolysiertem Eiweiß (Pepton), Urin und Serum eine Antisulfonamid-Aktivität besitzen. Danach konnte *Woods* die p-Aminobenzoessäure als Hemmkörper nachweisen. Daher erklärt auch *Staub* (25) die fehlende oder relativ geringe bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide in vitro durch die mangelhafte Versuchstechnik, weil die gewöhnlichen Nährmedien Hemmstoffe enthalten oder von den Mikroorganismen

Sulfonamidantagonisten gebildet werden. Interessant ist die Beobachtung, daß wir gerade bei den Staphylokokken, die sonst als sulfonamidresistent gelten (26–29, 41), am meisten elkosinempfindliche Erreger in vitro fanden (2/8 Untersuchungen). In vivo waren sämtliche 3 untersuchten Staphylokokkenstämme auf Elkosin empfindlich.

Beim *Penicillin* ist die Uebereinstimmung zwischen der Wirkung in vitro und in vivo schon viel besser. Dies wird noch klarer, wenn man die 40 Resistenzbestimmungen von *Coli immobile* mit Penicillin nicht berücksichtigt. Bekanntlich besitzen die Colibakterien eine sehr aktive Penicillinase (30, 31), für deren Wirkung besonders in vitro günstige Bedingungen vorhanden sind. In Uebereinstimmung mit den Untersuchungen von *Hobby*, *Meyer* und *Chaffee* (32) waren auch hier bei unseren Versuchen besonders *Coli immobile*, *Pyocyaneus*, weniger häufig *Proteus* resistent. Bei *Pyocyaneus* und *Proteus* dürfte es sich um penicillinunempfindliche aber penicillinasefreie Bakterien handeln (33–35). Die Staphylokokken und ganz besonders die Enterokokken waren sowohl in vitro als auch in vivo eindeutig auf Penicillin empfindlich.

Die Wirkungen von *Desogen* im Reagenzglas und im Körper können nicht gut ausgewertet werden, weil die Zahl der Behandlungsversuche zu klein ist. In vitro wirkte *Desogen* weitaus am besten. Es reagierte mit allen Bakterien sehr gut außer mit *Proteus*, der fast immer resistent war. Für die offenbar artspezifische Resistenz von *Proteus* gegenüber *Desogen* in den angewandten Konzentrationen kennen wir keine Ursache.

In Tab. 3 wird die Reaktion jedes einzelnen Stammes einer bestimmten Bakterienart in vitro und in vivo dargestellt. Sie kann z. T. die allgemeinen Beobachtungen, die wir aus Tab. 2 abgeleitet haben, bestätigen. Vor allem aber ist aus Tab. 3 ersichtlich, daß ein und derselbe Bakterienstamm auf die 3 verwendeten Medikamente Elkosin, Penicillin und *Desogen* in vitro anders reagieren kann als in vivo. *Die Frage, ob die einzelnen Bakterienstämme ihr spezifisches Verhalten gegen Chemotherapeutica in vitro auch in vivo beibehalten, kann also für die Mehrzahl der geprüften Stämme unter unseren Versuchsbedingungen verneint werden.* Von den 50 Untersuchungen stimmte die Resistenzprüfung im Reagenzglas nur 16mal, d. h. in einem Drittel der Fälle, mit der Wirkung in vivo überein. 34mal verhielten sich die Resistenzprüfungen in vitro und in vivo entgegengesetzt.

Von diesen 34 nicht übereinstimmenden Reaktionen fallen 23 auf das *Elkosin*. Wenn wir das Total der Versuche mit Elkosin

Tabelle 3

Prüfung der Cystitiserreger auf ihre Resistenz in vivo und in vitro gegenüber Elkosin, Penicillin und Desogen bei 39 Cystitis-Patienten. (Untersuchungen an gleichen Bakterienstämmen.)

Bakterien- art	Medika- ment	Resistenzbestimmung übereinstimmend			Resistenzbestimmung nicht übereinstimmend			To- tal
		vitro + vivo +	vitro — vivo —	To- tal	vitro + vivo —	vitro — vivo +	To- tal	
Coli immobile	Elkosin	4		4	14		14	18
	Penicillin	2		2	1		1	3
	Desogen		1	1		1	1	2
Proteus	Elkosin				4		4	4
	Penicillin				1	2	3	3
	Desogen					1	1	1
Entero- kokken	Elkosin	4		4	2		2	6
	Penicillin		3	3	1	1	2	5
	Desogen		1	1		1	1	2
Paracoli immobile	Penicillin	1		1	1		1	2
Para- typhus B	Elkosin				1		1	1
	Penicillin				1		1	1
Staphylo- kokken	Elkosin				2		2	2
	Total Elkosin	8		8	23		23	31
	Total Penicillin	3	3	6	5	3	8	14
	Total Desogen		2	2		3	3	5
	Total	11	5	16	28	6	34	50

+ = resistent

— = nicht resistent (Bakteriostase oder Abtötung)

auf Tab. 3 unten betrachten, so zeigten alle 31 in vitro-Versuche Resistenz der Erreger (Antisulfonamidwirkung im Medium). Beim Vergleich der einzelnen Stämme in vitro und in vivo finden wir zwei Möglichkeiten: 8/31 Untersuchungen zeigten Resistenz in vitro und in vivo (++) und 23/31 Resistenz in vitro und Emp-

findlichkeit in vivo (+ —). Wie bereits aus Tab. 2 ersichtlich war, finden wir gewisse Artunterschiede in der Reaktion der Bakterien gegenüber Elkosin in vivo. Coli und Proteus waren mehrheitlich empfindlich (6); immerhin waren in 4/18 Fällen die Colibazillen auch in vivo resistent. Erster Fall: Marasmus senilis, chronische Colicystitis mit Mischinfektion mit Enterokokken. Zweiter Fall: Diabetes, Colicystitis. Dritter Fall: Cystopyelitis acuta. Vierter Fall: Doppelseitige Cystopyelonephritis. Mit einer Gesamtdosis von 18 bis 40 g Elkosin konnten bei diesen Patienten die Colibazillen nicht beseitigt werden.

Lassen wir die Versuche mit Elkosin weg, haben wir eine bedeutend bessere Uebereinstimmung zwischen den Resistenzprüfungen in vitro und der Wirkung in vivo; aber auch dann finden wir beim Penicillin und Desogen noch mehr Versuche ohne Uebereinstimmung: Nur 8 von 19 Untersuchungen zeigten eine übereinstimmende Reaktion in vitro und in vivo, bei 11 von 19 Fällen war keine Uebereinstimmung vorhanden.

Desogen zeigte ein dem Elkosin entgegengesetztes Verhalten. Bei 2/5 Untersuchungen waren die Bakterien in vitro und in vivo empfindlich, bei 3/5 Untersuchungen in vitro empfindlich und in vivo resistent. Bei sämtlichen 5 Versuchen waren also die Erreger in vitro empfindlich. Wir haben offensichtlich in der verwendeten Bouillon ein für Desogen hemmstofffreies Medium. Dazu bestehen im Wirkungsmechanismus zwischen Desogen einerseits und Penicillin und Elkosin andererseits bedeutende Unterschiede: Die Desinfizienzien wirken in vitro ohne Latenzzeit auch auf ruhende Bakterien und bedingen Absterbegeschwindigkeiten, die selbst durch höchste Penicillinkonzentrationen nicht erreicht werden (36). Penicillin und Sulfonamide hingegen wirken in vitro erst nach einer Latenzzeit. Ihre Wirkung besteht in einer Verminderung der Proliferationsgeschwindigkeit (37). Dadurch erklären sich die guten Erfolge von Desogen in vitro, wie sie aus beiden Tabellen deutlich hervorgehen. Die Bakterien sprachen jedoch nur 2mal auf die Therapie im Körper an. Hier dürfte die lokale Anwendungsweise und daher unvollständige Verbreitung des Medikamentes in den Harnwegen eine Rolle gespielt haben. Zumal sind verborgene Foci, wenn sie in Schleimhauttaschen, in den oberen Harnwegen oder außerhalb des Urogenitalsystems liegen, für die Lokalthherapie unzugänglich.

Auch *Penicillin* dürfte in seiner Wirkung durch die verwendete Bouillon nicht beeinträchtigt worden sein. Nach *Wettstein, Schuler* u. a. (36–38) ist die Penicillinwirkung im Gegensatz zur Sul-

fonamidwirkung durch p-Aminobenzoesäure nicht aufhebbar, ja sie wird durch diese Substanz sogar beschleunigt, was auf prinzipielle Unterschiede im Wirkungsmechanismus hinweist. Nach Florey (32, 39, 40) kann durch p-Aminobenzoesäure, Blut oder Serum enthaltende Bouillon keine Penicillinhemmung erzielt werden. Dies dürften unsere Versuche bestätigen: Das Total der Versuche mit Penicillin ergibt eine fast gleichmäßige Verteilung auf alle 4 gegebenen Reaktionsmöglichkeiten: 3/14 Versuche resistent in vitro und in vivo (++), 3/14 empfindlich in vitro und in vivo (—), 5/14 resistent in vitro und empfindlich in vivo (+—), 3/14 empfindlich in vitro und resistent in vivo (—+). Wenn ein bedeutender Hemmkörper in vitro vorläge, so fänden wir wohl mehr als 8/14 Versuche mit Resistenz in vitro, entsprechend den Versuchen mit Elkosin.

Die Bedeutung der Versuche mit Penicillin geht aber weiter. Sie scheinen uns eine Antwort auf die Frage unserer Arbeit geben zu können. Das Vorkommen aller Reaktionsweisen beim Penicillin weist auf Unterschiede in der Reaktion gegenüber den verwendeten Medikamenten bei den Bakterien selbst hin. Betrachten wir die einzelnen Bakterienarten: Die in vitro-Resistenz aller geprüften Coli- und Paracolistämme ist durch die Colipenicillinase erklärlich. In vivo waren jedoch eine von drei Untersuchungen mit Coli und eine von zwei Untersuchungen mit Paracoli empfindlich. Weit komplizierter liegen die Verhältnisse bei Enterokokken und Proteus: 3 von 5 Enterokokkenstämmen waren gegen Penicillin in vitro und in vivo empfindlich. Wie besonders auch aus Tab. 2 hervorgeht, waren also *die Enterokokken die einzige Art von Cystitisserregern, bei denen die Resistenzprüfungen in vitro und in vivo einigermaßen übereinstimmten*. Penicillin hat im Gegensatz zum Elkosin bei Enterokokkeninfektionen der Harnwege eine relativ gute Wirkung. Ebenso wichtig für unsere Untersuchungen ist jedoch die Tatsache, daß bei 2/5 Enterokokkenstämmen und bei sämtlichen 3 untersuchten Proteusstämmen keine Uebereinstimmung zwischen der Reaktion in vitro und in vivo vorhanden war: ein Enterokokkenstamm und ein Proteusstamm zeigte Empfindlichkeit nur in vivo, ein weiterer Enterokokkenstamm und 2 Proteusstämmen nur in vitro. *Es gibt also bei den Enterokokken und bei Proteus Stämme, die mit Penicillin in vitro resistent sind und in vivo zugrunde gehen (+—) und solche, die in vitro empfindlich, in vivo jedoch resistent sind (—+)*. Wenn wir aus in vitro-Versuchen auf die Wirkung im tierischen Organismus Schlüsse ziehen wollen, so muß in vitro für das Agens ungefähr das gleiche Konzentrations/Zeitprodukt herr-

schen wie in vivo. Dies wurde in unseren Versuchen berücksichtigt (vgl. Methodik). Wenn wir gewisse artspezifische Unterschiede mit mehr oder weniger Gültigkeit bei den einzelnen Bakterienarten feststellen konnten, so kann allenfalls eine Stammspezifität für Unterschiede bei einzelnen Stämmen gleicher Art unter gleichen Versuchsbedingungen herangezogen werden. Dies zur Erklärung verschiedener in vitro-Reaktionen bei Stämmen gleicher Art. Wenn jedoch der gleiche Stamm in vivo anders reagiert als in vitro, so kann dem entweder eine Empfindlichkeitsänderung des Bakterienstammes oder das völlig andersgeartete Milieu des lebenden Organismus zugrunde liegen. Da das Nährmedium keinen bedeutenden Einfluß auf die Penicillinwirkung haben kann, müssen wir also Unterschiede und Änderungen in der Empfindlichkeit der einzelnen *Bakterienstämme* gegenüber Penicillin und besonders Milieuunterschiede zwischen in vitro- und in vivo-Versuchen annehmen, welche die verschiedene Reaktionsweise einzelner Stämme gleicher Art in vivo und in vitro bedingen. Tatsächlich fanden auch Domagk, Hegler, Felke, Long, Bliss, Strauss, Finland u. a. (42–48), daß die Wirksamkeit des gleichen Konzentrations/Zeitproduktes an der gleichen Bakterienart oder -gruppe erheblich schwanken kann. Nach Meier (49) ist die Wirksamkeit der Sulfonamide in vitro unter «scheinbar» gleichen Bedingungen auch am gleichen Stamm nicht immer gleichartig. Die Empfindlichkeit kulturell und serologisch gleichartiger Bakterienstämme ist nicht absolut konstant. Es ist möglich, daß der gleiche Stamm in seiner in vitro-Empfindlichkeit schwankt, ohne seine Tiervirulenz zu ändern. Auch für Penicillin wurden Unterschiede in der Empfindlichkeit der einzelnen Stämme gefunden (32).

Man kann also annehmen, daß schon in vitro unter konstanten Bedingungen erhebliche Empfindlichkeitsschwankungen bestehen. Umso wahrscheinlicher ist es, daß der einzelne Bakterienstamm seine Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutica in vivo ändern kann, wo der lebende Organismus für ihn ein vielgestaltiges, veränderliches Milieu darstellt. Eine sichere Voraussage über den Verlauf der Therapie aus in vitro-Versuchen dürfte demnach kaum möglich sein.

Die Reaktion des lebenden Organismus auf die Bakterien ist zu verschiedenartig, um sie mit den einfachen konstanten Bedingungen in vitro vergleichen zu können. Die biologische Reaktion ist einmalig und kann für einen einzelnen Bakterienstamm weder in vitro (bei konstanten Bedingungen) noch in vivo vorausbestimmt werden, solange wir den biochemischen Aufbau der Organismen nicht genau kennen. Hingegen lassen sich auf Grund vielfacher

Wiederholungen allgemeine Regeln für das Verhalten der Cystitis-erreger gegenüber Elkosin, Penicillin und Desogen aufstellen. Versuche in vitro können daher nur Aussagen über die allgemeine Wirkung der Medikamente in vivo auf verschiedene Bakterienarten oder -gruppen liefern.

Zusammenfassung. Es wird die Frage untersucht, ob es möglich ist, das Verfahren bei der Cystitistherapie durch Auswahl des wirksamsten Medikamentes im in vitro-Versuch zu vereinfachen. Geprüft wurden die Cystitiserreger *Bacterium coli* und *paracoli* immobile, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Paratyphus B*, *Bacillus pyocyaneus* an den Medikamenten Elkosin, Penicillin und Desogen. Die Cystitiserreger werden aus dem Patientenurin isoliert und in vitro und in vivo auf ihre Resistenz gegenüber den drei Medikamenten untersucht. Voraussetzung für die Bestimmung der wirksamsten Therapie aus Versuchen im Reagenzglas ist, daß die einzelnen Bakterienstämme in vitro und in vivo auf die betreffenden Medikamente gleich reagieren. Unsere Versuche zeigen erhebliche Unterschiede zwischen der Reaktion in vitro und in vivo. Selbst unter geeigneten Versuchsbedingungen und unter Berücksichtigung eines konstanten Konzentrations-/Zeitproduktes konnte in der Mehrzahl der Untersuchungen keine Übereinstimmung zwischen der Reaktion in vitro und in vivo erreicht werden. Am meisten übereinstimmende Reaktionen wurden bei den Enterokokken festgestellt.

Feststellung von spezifischen Unterschieden im Wirkungsmodus der 3 angewandten Medikamente:

Elkosin ist in peptonhaltiger Bouillon unwirksam (Antisulfonamidwirkung). Penicillin und Desogen werden in Bouillon nicht gehemmt.

Desogen ist als Desinfiziens in vitro wirksamer als Elkosin und Penicillin, in vivo ist es oft weniger wirksam als in vitro wegen der lokalen Anwendungsweise.

Feststellung von allgemeinen artspezifischen Eigenschaften der geprüften Bakterienarten beim gleichen Medikament:

Elkosin: In vivo sind *Coli*, *Paracoli*, *Proteus*, *Paratyphus B*, *Staphylokokken* mehrheitlich empfindlich, *Enterokokken* und *Pyocyaneus* resistent. Die *Enterokokken* können sogar unmittelbar nach der Elkosintherapie gehäuft vorkommen als vorher.

Penicillin: *Coli* und *Paracoli* sind resistent wegen Colipenicillinase. In vitro sind sie resistenter als in vivo.

Pyocyaneus ist resistent.

Proteus ist in der Hälfte der Fälle resistent.

Staphylokokken sind häufig empfindlich.

Enterokokken sind am empfindlichsten.

Desogen: *Coli*, *Paracoli*, Enterokokken, Staphylokokken, *Pyocyaneus* sind *in vitro* empfindlich.

Proteus ist *in vitro* und *in vivo* meistens resistent.

Diese allgemeinen artspezifischen Regeln werden von einer mehr oder weniger großen Minderheit von Erregern der geprüften Arten durchbrochen. Bei der gleichen Art können einzelne Stämme Resistenz *in vitro* und *in vivo*, andere Empfindlichkeit *in vitro* und Resistenz *in vivo* und wieder andere Resistenz *in vitro* und Empfindlichkeit *in vivo* zeigen. Teilweise kann es sich dabei um Stammesspezifitäten handeln. Die Empfindlichkeit einzelner Bakterienstämme kann jedoch selbst unter konstanten Bedingungen *in vitro* ändern, umso mehr *in vivo* unter inkonstanten. Dadurch ist die relativ häufige Diskrepanz zwischen der Reaktion *in vitro* und *in vivo* beim gleichen Stamm auch unter geeigneten Versuchsbedingungen erklärlich.

Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit können also allgemeine Gesetzmäßigkeiten über die Reaktion der Bakterien *in vitro* und *in vivo* festgestellt werden. Durch eine Mehrzahl von Versuchen im Reagenzglas können Schlüsse auf die Wirksamkeit im tierischen Organismus gezogen werden. Im Einzelfall kann aber ein bestimmter Bakterienstamm *in vitro* anders reagieren als *in vivo*. Es ist also nicht möglich, aus der Reaktion eines einzelnen Bakterienstammes *in vitro* sichere Schlüsse auf seine Reaktion *in vivo* zu ziehen. Eine Vereinfachung der Cystitistherapie durch vorausgehende Reagenzglasversuche am isolierten Erregerstamm dürfte kaum möglich sein.

Allen, die mir zu dieser Arbeit verholfen haben, spreche ich meinen herzlichen Dank aus, insbesondere meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. *R. Massini* und Herrn Dr. *G. Viollier*.

1. *Herrell, Nichols, Heilmann*: J. amer. med. Assoc. **125**, 1009 (1944).
2. *Ainsworth-Davis*: Lancet **248**, 593 (1945). – 3. *Cruickshank*: Lancet **248**, 593 (1945). – 4. *Helmholtz und Sung*: Lancet **248**, 593 (1945); Brit. med. J. **1945**, I, 674; Amer. J. Dis. Childr. **68**, 236 (1944). – 5. *Chifford, Morson*: Brit. med. J. **1945**, I, 674. – 6. *Gsell*: Schweiz. med. Wschr. **1944**, 1101. – 7. *Ott*: Praxis **1947**, 489. – 8. *Bolliger*: Schweiz. med. Wschr. **1935**, 763. – 9. *Gsell*: Schweiz. med. Wschr. **1944**, 1099. – 10. *Fleming*: Penicillin, Its practical Application. – 11. *Wettstein und Adams*: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 617, 620. – 12. *Cruickshank, Morson, Badenoch, Riches, O'Brien, Florey*: Brit. med. J. **1945**, I, 674. – 13. *Kirby*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **57**, 149 (1944). – 14. *Weinstein und McDonald*: J. Immunol. (Am.)

54, 117, 131, 145 (1946). - 15. *Kirk und Simmers*: Mercks Jahresbericht 1916, 332. - 16. *Kiß*: Wien. klin. Wschr. 1936, 745. - 17. *Robinson*: J. amer. med. Assoc. 107, 1415 (1936). - 18. *Holder und MacKay*: J. amer. med. Assoc. 108, 1167 (1937). - 19. *Boone*: J. amer. med. Assoc. 108, 1375 (1937). - 20. *Studdiford*: J. amer. med. Assoc. 108, 1837 (1937). - 21. Nicht veröffentlichte Arbeit des Autors. - 22. *Stamp*: Lancet 1939, II, 10. - 23. *Green*: Brit. J. exper. Path. 21, 38 (1940). - 24. *Woods*: Brit. J. exper. Path. 21, 74 (1940). - 25. *Staub*: Schweiz. med. Wschr. 1943, 554. - 26. *Levaditi und Gérard-Moissonnier*: Bull. Acad. Méd. 122, 371 (1939). - 27. *Pulvertaft*: Lancet 1943, I, 245. - 28. *Miles*: Lancet 1944, I, 809. - 29. *Jeffrey und Thomson*: Brit. med. J. 1944, I, 1. - 30. *Abraham und Chain*: Nature 146, 837 (1940). - 31. *Reid, Felton, Pittroff*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 63, 2, 438 (1946). - 32. *Hobby, Meyer und Chaffee*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 50, 277 (1942). - 33. *Garrod*: Brit. med. J. 1944, I, 528. - 34. *Bondi und Dietz*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 56, 135 (1944). - 35. *Watson*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 57, 65 (1944). - 36. *Wettstein und Adams*: Schweiz. med. Wschr. 1945, 616, 617. - 37. *Schuler*: Schweiz. med. Wschr. 1945, 63. - 38. *Hobby und Dawson*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 56, 181, 184 (1944). - 39. *Florey*: Lancet 1941, II, 177. - 40. *Grumbach und Grilichess*: Helv. med. Acta 1947, 231. - 41. *Hirsch*: Schweiz. med. Wschr. 1947, 383. - 42. *Domagk und Hegler*: Chemotherapie bakterieller Infektionen, Leipzig 1940. - 43. *Felke*: Klin. Wschr. 1939, 568; Arch. Derm. (D.) 178, 45, 152 (1939). - 44. *Long und Bliss*: The clinical and experimental use of sulfanilamide, sulfapyridine and allied compounds. The Macmillan Company, New York, 1939. - 45. *Long und Bliss*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 43, 324 (1940). - 46. *Moers-Meßmer, von*: Derm. Wschr. 114, 169 (1942). - 47. *Strauss und Finland*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 47, 428 (1941). - 48. *White, Litchfield jr. und Marshall jr.*: J. Pharmacol. (Am.) 73, 104 (1941). - 49. *Meier*: Helv. med. Acta 1943, 153. - 50. *Tsuchiya, Tenenberg, Clark, Strakosch*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 50, 262 (1942).

Curriculum vitae

Am 11. Mai 1919 in Zürich geboren. Gymnasium Zürich. 1938 Maturität A Zürich. Medizinstudien in Zürich, Genf, Lausanne. 1939 1. Propädeutikum Zürich. 1941 2. Propädeutikum Zürich. 1943 Eidgenössische Hebräischmatur Zürich. 1945 Staatsexamen Zürich. Januar bis Dezember 1946 Assistent am Hilfsspital Basel. Januar bis Mai 1947 Arbeit an vorliegender Dissertation, ferner an Arbeiten über interne antibakterielle Harnstofftherapie, über Behandlung von Diphtheriebazillenträgern, über Strophosidwirkung bei Lungenödem. Seit Juni 1947 Assistent am Kantonsspital Glarus.

